

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

HORMONAL INAKTIVES INSELZELLCARCINOM DES PANKREAS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

MARKUS MÜLLER

von Unterkulm AG

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

HORMONAL INAKTIVES INSELZELLCARCINOM DES PANKREAS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

MARKUS MÜLLER

von Unterkulm AG

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1965

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 1. Juni 1965



Einleitung

Die vorliegende Arbeit umfasst die pathologisch-anatomische Beschreibung eines hormonell inaktiven Inselzellcarcinoms des Pankreas mit multiplen Metastasen unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes. Die färberische Spezifizierung des Zelltypus gelang nicht. Der Primärtumor konnte erst bei der Autopsie ermittelt werden. Klinisch traten ein Jahr vor dem Tode Symptome von seiten der Metastasen auf. Der Tumor wurde auf Grund der mikroskopischen Präparate der Probeexcisionen als ein Bronchialadenom aufgefasst.

Eigene Untersuchung

Frau M. S., 56 Jahre alt.

Aus der Familienanamnese ist bekannt, dass bei der Mutter, bei einer Schwester und einem Schwestersonn „Knoten“ am Körper vorhanden gewesen sein sollen. Über den Aufbau dieser Knoten ist jedoch nichts Sicheres bekannt.

Aus der persönlichen Anamnese geht hervor, dass bei der Patientin ein Jahr vor dem Tode ein polypöser Tumor der linken Tonsille festgestellt wurde. Unter Carotisligatur wurde eine Tonsillektomie vorgenommen. Die histologische Untersuchung ergab einen zylindromartigen, zum Teil solid gebauten Tumor ohne wesentliche Zellatypien. Danach wurde ein seit 30 Jahren bestehendes Atherom am Hinterkopf excidiert, dessen histologische Diagnose auf ein solides Basaliom der Haut lautete; wegen des infiltrativen Wachstums wurde dieser Tumor als bösartig aufgefasst. Es wurde eine Nachbestrahlung vorgenommen. Zur gleichen Zeit konnte auch ein Tumor der Haut über der rechten Ellenbeuge beobachtet werden. Klinisch wurde ein Lipom vermutet, was sich histologisch bestätigen liess. Etwas später wurde auch die rechte Tonsille entfernt. Die mikroskopische Untersuchung ergab einen dysontogenetischen, epithelialen Tumor mit polypösem Wachstum nach aussen. Es lag eine auffallende Ähnlichkeit mit einem Bronchialadenom vor. Bei einer nachträglichen Beurteilung der Präparate durch Prof. von Albertini (Histopathologisches Institut der Universität Zürich) wurden die Knoten in der Ton-

sille und auch diejenigen der Haut des Hinterkopfes als Metastasen aufgefasst, welche am ehesten auf ein metastasierendes Bronchialadenom vom Jackson- resp. vom metastasierenden Galy-Typus bezogen wurden.

Acht Monate vor dem Tode erfolgte wegen Schmerzzuständen des rechten Armes die Spitaleinweisung der Frau in die Medizinische Universitätsklinik Basel (damaliger Vorsteher Prof. H. Staub). Es wurde die Diagnose gestellt: 1. Neuritis des rechten Armes, 2. Linksinsuffizienz bei Aortenstenose mit relativer Mitralinsuffizienz, 3. Struma nodosa, 4. Cylindroma capitis, 5. Thrombophlebitische Knoten des rechten Oberschenkels, 6. Status nach Tonsillektomie und Carotisligatur.

Ein weiterer Tumor am Hinterkopf wurde excidiert und beurteilt. Dieser Tumor hatte sich gegenüber früher in seinem Aussehen leicht geändert. Er wuchs infiltrierend und brach mehrfach in Gefässe ein; im allgemeinen war er mehr solid gebaut. Auch hier kam es zu einer Ähnlichkeit mit dem Bronchialadenom oder mit dem sog. Carcinoid des Bronchus. Die Diagnose lautete auf: Adenomatöser, infiltrierend wachsender, epithelialer Tumor der Haut mit Gefässeinbrüchen.

Drei Monate nach Spitaleintritt wurde die Frau auf die neurochirurgische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher Prof. R. Nissen) verlegt. Dort wurde aus dem Knoten des rechten Oberschenkels eine Biopsie gemacht. Es ergab sich in der histologischen Untersuchung wiederum das gleiche Bild wie bei den frühern Tumoren: Metastase eines Carcinoma simplex mit reichlichen Gefässeinbrüchen, histologisch keine wesentliche Entdifferenzierung. Im Verlauf hatte sich eine weitere Metastase der Halswirbelsäule entwickelt. Dieser extradurale Tumor führte zu Zerstörungsprozessen des Bogenabganges C₇ und einem Kompressionssyndrom der rechten untersten Cervicalwurzel. Es kam zu sensiblen und motorischen Ausfällen. Die Wirbelsäule wurde daraufhin bestrahlt. Die übrige Therapie bestand in Endoxan, Ultracorten, Lanoxin und Cliradon.

Vier Monate vor dem Exitus waren die Hauttumoren grösser und zahlreicher geworden. Eine schmerzhafte Metastase trat über dem Sternum auf. Die Ursache einer Spontanfraktur im Bereich des rechten Humerus war eine röntgenologisch nachweisbare osteolytische Metastase. Die Schmerzen im rechten Arm wurden dauernd intensiver. Gelegentlich trat blutiges Erbrechen auf. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich zunehmend. Insgesamt ein Jahr nach der ersten klinischen Beobachtung der Tumoren trat der Exitus letalis ein.

Die klinische Diagnose lautete: Fragliches Adenocarcinom der Tonsillen mit multiplen Metastasen. Vor einem Jahr Excision eines Atheroms am Hinterkopf. Kombiniertes Aortenvitium.

Bei der 12 Stunden nach dem Tode vorgenommenen *Autopsie* S. N. 602/62 fand sich (Protokoll auszugsweise):

Leiche einer mittelgrossen Frau. Die Totenstarre ist mässig ausgebildet. Die Haut ist blass, das Kopfhaar schwarz und reichlich entwickelt. Unter dem Nagel des 4. rechten Fingers findet sich ein schwärzlicher Tumor. Die Haut über dem rechten Ellbogen ist bräunlich verfärbt. Unterhalb des rechten Humeruskopfes findet sich eine gering verschiebliche Resistenz von Pflaumengrösse. Die Mammae sind mittelstark ausgebildet, die rechte grösser als die linke.

Das Peritoneum ist spiegelnd. Das Zwerchfell steht rechts und links im 5. Intercostalraum. Die Leber ist mittelgross. Es finden sich Verwachsungen der Adnexe und des Uterus im Bereich der Excavatio retro-uterina.

Der rechte *Musculus deltoideus* ist von einem kleinhühnereigrossen Tumor durchsetzt. Das *Manubrium sterni* ist weich und zeigt innen und aussen flache Auflagerungen aus einem weissgrauen Gewebe. Das *Pericard* ist überall mit dem *Epicard* verwachsen. In der Herzspitze findet sich ein knapp kirschgrosser, auf der Schnittfläche weisslich-grauer Knoten. In der linken Kammer ist eine ins Lumen ragende weisslich-graue Auflagerung vorhanden von gut Bohnengrösse. Auf dem *Endocard* der Vorhöfe finden sich mehrere kleinere Auflagerungen. Die Aortalklappen sind verdickt und zum Teil kalkhart. Die Kranzgefässe zeigen wenige, gelbliche Einlagerungen der Intima in den proximalen Verzweigungen.

Die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien ist zart. Beide Tonsillen sind entfernt, rechts findet sich nur noch ein kleiner Rest. Die Schilddrüse zeigt einen kirschgrossen, blutigen Knoten der linken Seite. In der Gegend der linken Submandibulardrüse findet sich eine gut kirschgrosse Verhärtung. In der Aorta abdominalis hat es gelbliche Einlagerungen der Intima. Die Oberlappen beider Lungen sind gut lufthaltig, die Unterlappen von fester Konsistenz. Die linke und die rechte Lunge zeigen beim Abtasten multiple bis erbsgrosse Knoten. Auf der Schnittfläche sind diese graurot, weich, mit zahlreichen Blutungen. Die Lungengefässe sind zart. In einem Ast der *Arteria pulmonalis* des rechten Oberlappens finden sich graurote Blutpfropfe. Mehrere bis erbsgrosse Hiluslymphknoten sind auf Schnitt grauschwarz.

Die Milz ist fest, ihre Oberfläche glatt und die Schnittfläche dunkelrot. Am caudalen Pol ist ein erbsgrosser Knoten von weissgrauer Farbe und weicher Konsistenz vorhanden. Die Pulpa ist wenig abstreifbar. Unter der Kapsel der Leber sind mehrere bis erbsgrosse, weissliche Knoten zu erkennen, welche die Oberfläche kaum überragen. Die Schnittfläche der Leber erscheint dunkel, braunrot, mit feinem Läppchenbau. Im rechten Lappen in der Peripherie findet sich ein gut pflaumengrosser, sehr weicher, zerfallender, dunkelgrauroter Knoten. Daneben hat es meist subkapsulär mehrere bis kleinerbsgrosse, ebenfalls weiche und graurötliche Knötchen. Die Konsistenz der Leber ist locker. Die Gallenblase enthält dunkelgrüne, fadenziehende Galle. Aus dem Magen lässt sich eine geringe Menge bräunlicher Flüssigkeit ausschöpfen. Im Dünndarm erkennt man zwei hirse- bis linsengrosse, zum Teil flache, zum Teil gestielte, feste Knotenbildungen der Mucosa. Im Colon ascendens sind erbsgrosse, breitbasig aufsitzende Vorwölbungen von grauroter Farbe vorhanden.

Das Pankreas ist stark vergrössert und von grauroten, zerfallenden Tumormassen durchsetzt. Nur im Kopf und im Schwanzteil ist wenig Drüsengewebe noch erkennbar. Das Mesenterium zeigt ein kleines Knötchen unmittelbar am Dünndarmansatz. In der linken Nebenniere lässt sich ein gut haselnussgrosser, grauroter, weicher Tumor erkennen, der sich vor allem im Markbereich ausdehnt. Beide Nieren sind von mittlerer Grösse, ihre Kapsel lässt sich gut abziehen. Die Oberfläche ist dunkelgraurot, mit mehreren kleinen Knotenbildungen. Die Schnittfläche zeigt weiche, grau-

rote Tumorknötchen. Die Schleimhaut der Harnblase ist dunkelrot verfärbt. Das rechte Ovar weist grössere, mit blutiger Flüssigkeit ausgefüllte Cystenbildungen auf. Die Becken- und Femoralvenen, auch die Vena ilica enthalten wenig flüssiges Blut.

Die Halswirbelsäule ist von weichen, grauroten Tumormassen durchsetzt, der Knochen stark erweicht. Das Wirbelmark scheint einheitlich braunrot. Der Humeruskopf rechts ist weich. In Höhe des Collum anatomicum verläuft eine Frakturlinie.

An der Galea zeigen sich zahlreiche bis taubeneigrosse Knotenbildungen. Im Clivus ist der Knochen weich, von kleinen, grauroten Tumormassen durchsetzt. An der Dura erscheinen im Bereich des Sinus sagitalis kleine, kirschgrosse, braunrote, weiche Tumormassen. Die Pia ist zart. Das Gehirn lässt im Occipitalpol wenig braunrotes Tumorgewebe erkennen. Das Kleinhirn ist weich. Es sind im Grosshirncortex dunkelrötliche Herde und Blutungen vorhanden. Ein solcher Herd mit grösserer Zerstörung des Occipitallappens findet sich auf der rechten Seite. Die Brücke ist fest und blass. Der Herd im rechtsseitigen Occipitalpol bedingt im Marklager in seiner Umgebung eine starke ödematöse Verdrängung.

Mikroskopische Diagnose

Im *Pankreas* ist ein solid gebautes, zum Teil grosszelliges Tumorgewebe vorhanden, dessen Zellen sich zu Nestern anordnen. Die Kerne sind allgemein klein und chromatinreich. Das Protoplasma färbt sich nur sehr gering an. Es kommen teilweise carcinoidartige Bildungen von sehr regelmässigem Bau vor, wobei gar keine wesentlichen Zelltypen zu sehen sind. Es fehlen weitgehend Mitosen. In der *Lunge* ist der gleiche Tumor vorhanden. Auch hier sind die Zellen ziemlich gleichmässig. Der Tumor hat auch in die *Milz* metastasiert und hier das gleiche Geschwulstgewebe verursacht. Die *Niere* zeigt isolierte Metastasen, gleichfalls das *Myocard*, wobei im Myocard nur geringe entzündliche Reaktionen vorliegen. Multiple Metastasen breiten sich auch im *Endocard* aus. In der *Leber* finden sich dichtstehende Metastasen mit starken Stauungsatrophien des umliegenden Leberparenchym. Auch hier ist der Aufbau sehr regelmässig. Die Geschwulst erinnert an das Carcinoid. Die *Schilddrüse* zeigt grosse Metastasen von gleichem Aufbau. Auch das Mark der *Nebennieren* ist carcinomatös durchwachsen. Es finden sich daneben Metastasen des *Darmes*, hauptsächlich der Submucosa und der Muskulatur. Ebenso zeigen sie sich in der *Dura*. Das *Gehirn* weist eine starke passive Hyperämie mit umschriebenen Blutungen auf. In den cystischen Herden sind noch Metastasen des Inselzellcarcinoms vorhanden. Der Tumor ist grösstenteils mit den Blutungen ausgefallen. Im *Rückenmark* fehlt der Tumor. Im Gebiet der Hinterstränge und vor allem in den abgehenden Wurzeln finden sich Entzündungsinfiltrate.

Die abschliessende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet:

Hormonell inaktives Inselzellcarcinom des Pankreas. Multiple, dichtstehende Metastasen beider Lungen und der Pleuren. Dichtstehende, grob- und feinknotige, teilweise erweichte Metastasen der Leber. Metastase der Milz.

Status nach Probeexcision aus der linken Tonsille (nach Angabe vor acht Monaten, vgl. EN 12981/61), Status nach Entfernung mehrerer Hauttumoren (vgl. EN 12170/61, 14664/61 und 19372/61) sowie von Tumoren des Gaumenbogens (vgl. EN 11930/61).

Metastasen des Myocard und Endocard, insbesondere in der rechten Kammerwand und der linken Kammerspitze, übergreifend auf das Pericard. Obliteration des Herzbeutels. Sklerose der Mitralklappe und der Aortenklappe. Ektasie der Arteria pulmonalis. Metastasen beider Nieren, der Schilddrüse und der linken Nebenniere, der Schädelbasis, vor allem des Clivus, vorwachsend in die Dura. Metastasen des Gehirns, der oberen Thoracalwirbelsäule mit Fraktur der Wirbelsäule. Kompression des Rückenmarkes. Metastasen der Oberarmmuskulatur, der Galea. Kleine Metastase subungual am vierten rechten Finger. Osteoklastische Metastasen im rechtsseitigen Humeruskopf und im Sternum. Multiple Metastasen der Dünn- und Dickdarmmucosa sowie des Mesenterialansatzes des Ileum. Verwachsungen der Adnexe und des Uterus in der Excavatio retro-uterina. Cysten des rechten Ovarium. Schwere hämorrhagische und pseudomembranöse Cystitis. Atrophie der Handmuskulatur.

Epikrise

Bei der 56 Jahre alten Frau wurden im Laufe eines Jahres polypös wachsende Tumoren beider Tonsillen, atheromähnliche Geschwülste der Kopfhaut und Tumorknoten des rechten Oberschenkels nachgewiesen und excidiert. Die histologische Beurteilung ergab einen ungewöhnlichen, zum Teil cylindromartigen Tumor, welcher als fragliche Metastase eines Bronchialadenoms aufgefasst wurde. Nur der erste Tumor am Hinterkopf, der schon seit 30 Jahren bestanden haben soll, wurde histologisch als solides Basaliom angesehen. Die Metastase in der Halswirbelsäule verursachte die neuritischen Schmerzen des rechten Armes, welche Anlass zur Spitaleinweisung gaben. Eine weitere osteolytische Metastase führte zu einer Spontanfraktur. Trotz Bestrahlung und Endoxanthherapie wuchsen die Tumoren weiter, und der Allgemeinzustand verschlechterte sich dauernd.

Autopsisch fand sich der Primärtumor im Pankreas und wurde histologisch als Inselzellcarcinom identifiziert. Multiple Metastasen wurden in fast allen parenchymatösen Organen sowie in der Haut, den Muskeln und Knochen beobachtet. Ihr histologisches Aussehen war überall das gleiche.

Als erster berichtet *Nicholls* 1902 über ein Adenom des Pankreas. 1903 beschreibt dann *Fabozzi* fünf Pankreaskrebsfälle, von denen einige auch andere Organe befallen haben sollen. Er sieht eine enge Beziehung zwischen Krebsgewebe und Inselapparat und schliesst daraus, dass die Mehrheit der Pankreascarcinome aus dem Gewebe der Langerhansschen Inseln entstehe. Seine Theorie wird jedoch von vielen Autoren angezweifelt und meist auch völlig abgelehnt (*Gruber*). Einige weitere Beobachtungen werden später beschrieben, worunter auch ein Inselzelltumor in aberrierendem Pankreasgewebe von *Vecchio*. Erst nach der Entdeckung des Insulins durch Banting und Best im Jahre 1922 weisen *Wilder* et al. auf einen Zusammenhang zwischen Pankreastumoren und hypoglykämischen Zuständen hin. In den folgenden Jahren häufen sich die Mitteilungen über Inselzelltumoren.

Bei der eigenen Beobachtung handelt es sich also um ein hormonell inaktives, metastasierendes Inselzellcarcinom. Solche Fälle beschränken sich in der Literatur auf einige wenige, und ihre Zusammenstellung stösst auf gewisse Schwierigkeiten, da manchmal keine Angaben über hypoglykämische Anfälle oder Blutzuckerbestimmungen vorliegen. Auch sind in den Beschreibungen von *Sailer* und *Zinninger*, *Gordon* und *Olivetti*, *Sieracki* et al. neben den Inselzelltumoren noch *Ulcerata peptica* oder wässerige Durchfälle erwähnt, was auf das Bestehen eines Zollinger-Ellison-Syndroms hinweist.

Duff und *Murray* geben 1942 eine erste Zusammenstellung von 12 malignen Inselzelltumoren, von welchen 6 mit Hyperinsulinismus einhergingen. In 3 Beobachtungen der Literatur fehlen nach *Duff* und *Murray* Angaben über Hyperinsulinismus. Ihre eigenen Fälle verliefen ohne Zeichen einer Hypoglykämie. Nicht berücksichtigt ist bei dieser Zusammenstellung die Beobachtung von *Dubois-Ferrière*. *Hess* beschreibt ein endokrin inaktives Carcinom der Langerhansschen Inseln. Auch *Sailer* und *Zinninger* berichten über ein „nicht funktionierendes D-Zell Inselcarcinom“, bei dem klinisch und autopsisch ein *Ulcus duodeni* nachgewiesen wurde. Ebenso konnten *Gordon* und *Olivetti* bei einem Inselzelladenom 3 *Ulcerata* im Duodenum nachweisen. *Sieracki* et al. erwähnen 29 eigene Beobachtungen. Von diesen waren 7 maligne Tumoren, welche ohne Hypoglykämie einhergingen; 4 davon wiesen Zeichen peptischer *Ulcerata* auf, bei 2 Kranken fand sich ein Ikterus. Bei diesen 2 Patienten wurde der Tumor autopsisch festgestellt.

Bru und später *Slye* und *Wells* haben Inselzelltumoren im Pankreas von Hunden erwähnt, welche teils mit Hyperinsulinismus einhergingen und Metastasen in Lymphknoten, Leber und Herz aufwiesen.

Für das metastasierende Inselzellcarcinom des Pankreas werden im Schrifttum sehr verschiedene Bezeichnungen verwendet. *Masson* schreibt von „*Nesidio blastome malin*“. *Hess* stellt die Forderung — in Weiterbildung von *Laidlaws* Terminologie — zu unterscheiden die „*Nesocytome* vom Typ B“, d. h. maligne Inseltumoren mit Hyperinsulinismus, und die „*A-Nesocytome*“, Tumoren, welche ohne Störung des Zuckerstoffwechsels einhergehen. Es finden sich sowohl in der deutschen als auch in der amerikanischen Literatur auch andere Bezeichnungen wie *malignes Insulom* oder *Inselcarcinom*, obwohl das Bild eines metastasierenden Adenoms vorliegt. — Hormonell aktiv oder inaktiv nennen die Amerikaner „functioning-nonfunctioning oder functional-nonfunctional“.

Über die *Häufigkeit* der Pankreasinselzelltumoren gibt es sehr verschiedene Angaben; da aber doch zu wenig Fälle beschrieben sind, können genaue statistische Angaben nicht errechnet werden. *Lopez-Kruger* und *Dockerty* fanden auf 10 314 Sektionen 44 Inselzelltumoren, nur 8 davon mit Zeichen von Hyperinsulinismus. Darunter wurden 70 % als gutartig aufgefasst. Maligne Formen ohne Metastasen fanden sich in 20 % der Fälle, während metastasierende Tumoren in 8 % vorhanden waren. 2 % bleiben für reine Adenomatosen.

Seifert und *Berdrow* fanden in 0,1—1 % aller Sektionsfälle Inselzelltumoren, davon waren 75 % gutartig, 15 % maligne und in 10 % waren reine Hyperplasien vorhanden.

Feldmann et al. geben folgende Zahlen an: Unter 1319 Sektionen fanden sich 14 Inseladenome = 1 %. In 90 % waren es gutartige, in 10 % maligne Geschwülste. Sie führen an, dass die hormonell inaktiven Adenome viel häufiger seien. Weiter fällt in ihrer Beschreibung auf, dass die malignen Formen fast immer mit Hypoglykämie einhergehen. *Masson* und auch *Willis* nehmen an, die Hälfte der malignen Inselzelladenome haben hypoglykämische Krisen zur Folge.

Adenome kommen im allgemeinen nach *Kaufmann*, *Albertini* und andern Autoren am häufigsten zwischen dem 3. und 5. Dezennium vor. *Labhart* findet sie in allen Altersstufen. Dazu ist jedoch zu bemerken, dass die hormonell inaktiven Tumoren öfters erst bei der Autopsie entdeckt werden. Die endokrin wirksamen Formen lassen sich meist klinisch diagnostizieren und geben oft auch zu einer chirurgischen Behandlung Anlass.

Eine signifikante *Geschlechtsdisposition* soll nach manchen Autoren nicht vorliegen. Andere vermerkten eine deutliche Bevorzugung der Männer, die aber ungeklärt bleibt.

Als *Sitz* der Inselzelltumoren wird am häufigsten der Pankreaschwanz bezeichnet, seltener das Corpus und noch seltener der Kopfteil.

Die malignen Adenome durchwachsen recht häufig das ganze Pankreas. Als Rarität werden Adenome in aberrierendem Pankreasgewebe des Magens oder der Leber beschrieben.

Die Grösse der Inselzelltumoren kann sehr verschieden sein. Im Durchschnitt werden die Adenome als 1—2 cm gross beschrieben. Nach Feldmann et al. sollen hormonell aktive Tumoren etwas grösser sein als inaktive, und die malignen Formen werden grösser als die benignen. Die mittlere Grösse der malignen Tumoren soll 6 cm betragen. Seifert und Berdrow bringen eine Zusammenstellung, wonach 13 % maligne Adenome bis 1 cm, 24 % 1,1—2,5 cm, 47 % 2,6—10,0 cm und 16 % über 10 cm gross werden.

Makroskopisches und mikroskopisches Aussehen: Die Tumoren sind im allgemeinen kompakt und homogen gebaut. Ihre Konsistenz kann sehr ungleich sein, teils werden sie als derb, von andern Autoren als weich, dann wiederum als fest, gummiartig, sogar als steinhart bezeichnet. Die Farbe wird als grau bis graugelb angegeben. Eine Kapsel fehlt öfters, sie kann auch unvollständig oder durchbrochen sein. Blutungen ins Tumorgewebe kommen vor, häufig sind Fibrosierung, Nekrose oder Verkalkungen. Die Geschwülste können dadurch röntgenologisch sichtbar werden.

Das histologische Bild erinnert nicht selten an normales Pankreasinseldgewebe. Das Zellbild ist reif und regelmässig. Der Aufbau wird als alveolär oder trabekulär bezeichnet. Die Zellen ordnen sich auch zu Strängen oder Bändern mit Zwischenräumen, sog. „acinar cavities“, an, in welchen sich ein Netz von Kapillaren ausbreitet. Sieracki et al. unterscheiden nach der Zelldichte: 1. „islet pattern“ mit Reihen von höchstens 4 Zellen zwischen den Blutgefässen oder 2. „basaloid pattern“ mit mehr als 5 Zellen in der Breite zwischen den Kapillaren und ausserdem unterscheiden sie ein sog. „mixed pattern“. Den Kapillaren zwischen den Zellsträngen und -bändern sitzen längliche Zellen ohne Basalmembran auf. Es kann so zum Bild von Rosetten oder Palissaden kommen. Im allgemeinen sind die Zellen klein, rund oder polygonal und regelmässig. Die Kerne können stark chromatinhaltig sein, z. T. auch unregelmässig, was Masson zur Annahme amitotischer Teilung führt. Duff und Murray haben pathologische Mitosen gefunden. Mehrkernige Riesenzellen und Vakuolen kommen vor; Zellpolymorphismen und Hyperchromatose sind nach Hess die Regel.

Mit histologischen Methoden konnten in malignen Inselzelladenomen nur selten α - oder β -Zellen differenziert werden. Wenige Untersucher fanden in hormonell aktiven bösartigen Tumoren β -Zellen. Hess sah in dem von ihm beschriebenen endokrin inaktiven Carcinom bei einer Silberimprägnation fast ausschliesslich α -Zellen und erklärt damit dessen endokrine Inaktivität.

Albertini beschreibt einen Tumor im Pankreas mit Lymphknoten- und Lebermetastasen. Das histologische Aussehen entsprach teilweise einem Appendixcarcinoid, dann auch einem Oatcelledcarcinom des Bronchus.

Auf das verschiedene makroskopische und mikroskopische Aussehen der Tumoren gehen Albertini, Willis, Kaufmann, Masson, Gordon-Olivetti, Hess, Sailer-Zininger, Duff-Murray, Sieracki et al. ein. Sie bestätigen alle den Satz von Willis, dass die Inselzelltumoren eine Tumorgruppe darstellen „with a wide range of behaviour“.

Das *Verhalten* der Tumoren wird recht verschieden beurteilt. Willis glaubt, es handle sich um langsam wachsende, vorwiegend lokalisierte Tumoren. Kaufmann sagt, dass Fälle mit rapidem Wachstum und Metastasierung selten seien. Duff und Murray ziehen aus ihren Beobachtungen jedoch den Schluss, dass das Inselcarcinom ein schnell wachsender und schnell in die Umgebung einwachsender, auf dem Lymph- und Blutweg stark metastasierender Tumor sei.

Die *Metastasierung* der Inselzelltumoren des Pankreas erfolgt mit Vorliebe in die Leber und die regionalen Lymphknoten. Tumorableger sind jedoch in fast allen andern Organen beschrieben. Duff und Murray beobachteten ein Befallensein von abdominellen, axillären und cervikalen Lymphknoten. Sie fanden auch Ableger in Leber, Magen, Gallenblase, Peritoneum, Pericard, Myocard, Lunge, Schilddrüse, Niere, Blase, Ureter, Nebenniere sowohl im Mark wie in der Rinde, dann auch im Gehirn und in der Hypophyse, in Milz, Colon transversum, Pfortader, Pleura und Rippen. Das histologische Bild der Metastasen entspricht dem des Primärtumors, öfters sollen diese Knoten mehr oder weniger entdifferenziert sein.

Die Diskussion um die *Abgrenzung zwischen benignen und malignen Inselzelladenomen* ist abgeschlossen. Als entscheidendes Kriterium in bezug auf die Malignität wird die Metastasenbildung betrachtet. Bayer gibt an, dass der Nachweis der Destruktion für die Diagnose der Malignität ausreiche. Infiltratives Wachstum, Kapseldurchbrüche, Einbruch in Gefäße, Zellanaplasien und Mitosen werden für die Diagnose der Malignität nicht als genügend angesehen. Nur Frantz glaubt, dass eine Kategorie fraglich maligner Adenome vorkomme. Seine Ansicht wird allerdings von Sieracki et al. und von Bayer bekämpft.

Zusammenfassung

Pathologisch-anatomischer Bericht über ein hormonell inaktives Inselzellcarcinom des Pankreas mit multiplen Metastasen, deren histologische Untersuchung zuerst zur Annahme eines Bronchialadenomes führte. Derartige Beobachtungen sind nur wenige mitgeteilt worden. Eine grössere Anzahl der beschriebenen Inselzellcarcinome geht mit Hyperinsulinismus einher oder ist kompliziert durch das Auftreten von *Ulcera peptica*. Die uneinheitliche Nomenklatur erschwert eine statistische Zusammenstellung und Auswertung der Beobachtungen. Auf den Zusammenhang zwischen Inselzelltumoren und *Ulcera peptica* wird hier nicht speziell eingegangen.

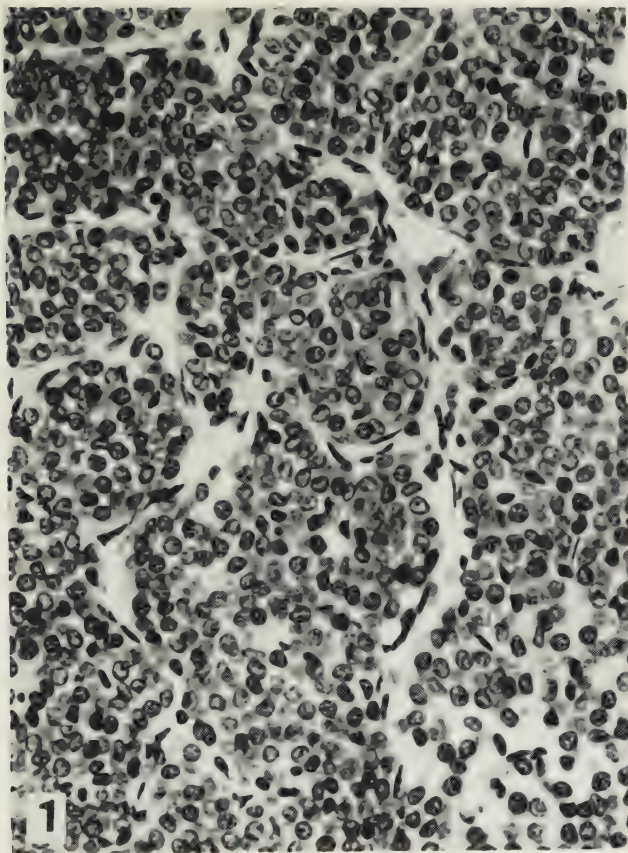


Abbildung 1

Hormonal inaktives Inselzellcarcinom des Pankreas.
 Weitgehende Ausreifung des Primärtumors mit Aus-
 bildung grösserer, regelmässiger Zellnester.

S. N. 602/62

Vergr. 1:375

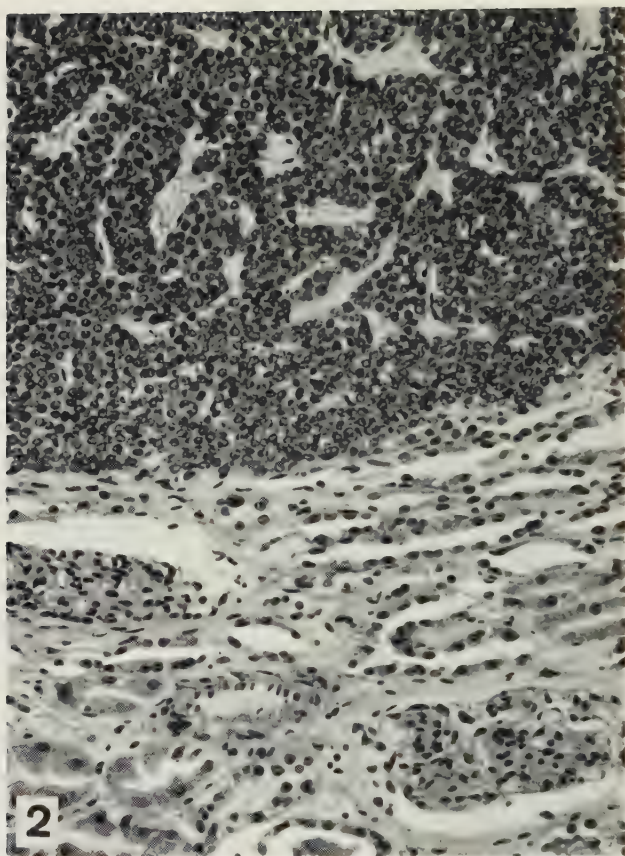


Abbildung 2

Nierenmetastase bei metastasierendem Pankreasinseld-
carcinom. Weitgehende Ausreifung des Tumors. Überein-
stimmung im Aufbau der Metastase mit dem Primärtumor.
S. N 602/62

Vergr. 1:210

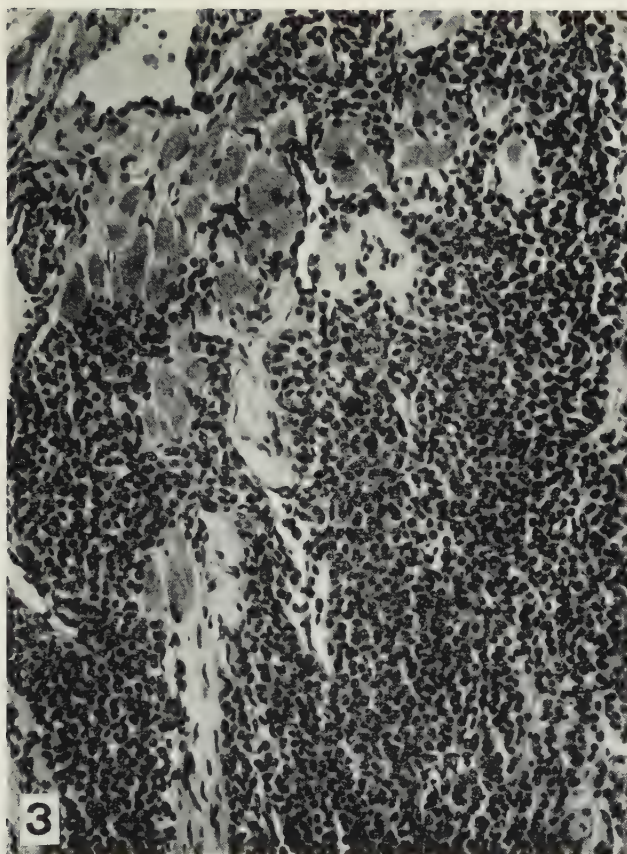


Abbildung 3

Myocardmetastase
bei metastasierendem Pankreasinseldcarinom.
S. N. 602/62 Vergr. 1:210

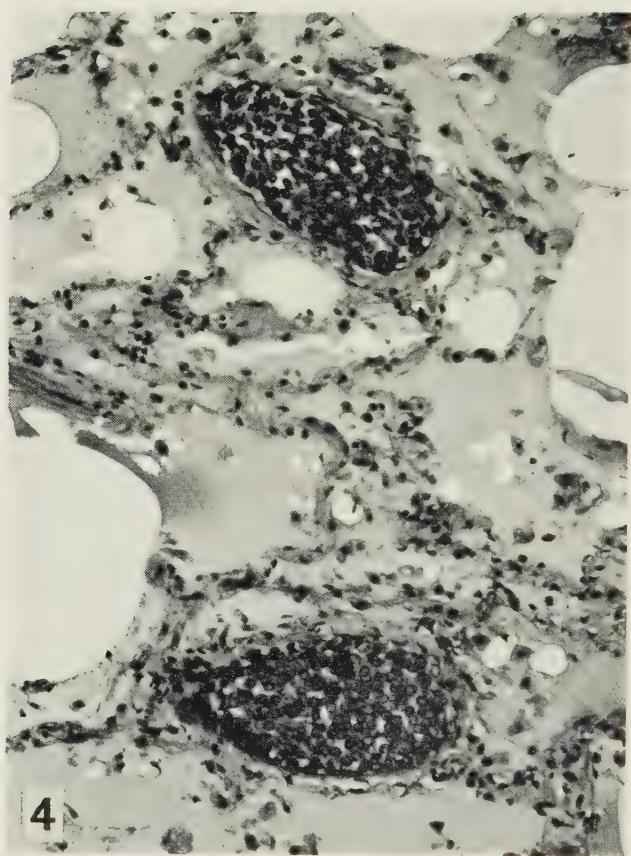


Abbildung 4

Metastasen der Lunge,
 z. T. vom Typus der Lymphangiosis carcinomatosa
 bei metastasierendem Pankreasinseldcarcinom.
 S. N. 602/62 Vergr. 1:210

Literaturverzeichnis

- Albertini A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik, Georg Thieme, Stuttgart 1955
- Bayer J. M.: Beitrag zur Histologie und Histogenese der Inselzellgeschwülste, Virch. Arch. 325, 327—352 (1954).
- Bru P.: Rév. méd.-chir. des mal. du foie 2, 40 (1927).
- Dubois-Ferrière H.: A propos d'un insulome de la queue du pancréas, Helv. med. acta 6, 458—465 (1939).
- Duff G. L. and E. G. D. Murray: The Pathology of Islet Cell Tumors of the Pancreas, Americ. J. of Med. Sc. 203, 437—451 (1942).
- Evans R. W.: Histological Appearances of Tumors, Livingstone Ltd., Edinburgh and London 1956.
- Fabozzi: Zieglers Beiträge z. path. Anat. und z. allg. Path. 34, 199 (1903).
- Feldmann M., T. Weinberg and Feldmann Jr.: Islet Cell Tumors of the Pancreas, Amer. J. Gastroenter. 22, 320—328 (1954).
- Frantz V. K.: Tumors of the Pancreas, Armed Forces Institute of Path., Washington 1950.
- Gordon B. S. and R. G. Olivetti: Carcinoma of the Islets of Langerhans, Gastroenterol. 9, 409—424 (1947).
- Gruber G. B.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, 1929.
- Hess W.: Über ein endokrin inaktives Carcinom der Langerhansschen Inseln, Schw. Med. Wschr. 27, 802—804 (1946).
- Chirurgie des Pankreas, Benno Schwabe, Basel 1950.
- Kaufmann: Lehrbuch der spez. path. Anatomie, Bd. 1, 2. Teil, Berlin 1957.
- Labhardt A.: Klinik der innern Sekretion, Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1957.
- Laidlaw: zitiert bei W. Hess, Schw. Med. Wschr. 27, 802—804 (1946).
- Masson P.: Tumeurs humaines, Libr. Maloine, Paris 1956.
- Nicholls: J. Med. Research 8, 385 (1902).
- Sailer S. and M. M. Zinninger: Massive Islet Cell Tumor of the Pancreas without Hypoglycemia, Surg. Gyn. Obst. 82, 301—305 (1946).
- Seifert G. und J. Berdrow: Morphologische Klassifizierung der Inselzelltumoren und endokrine Aktivität, Ärztl. Wschr. 13, 829—835 (1958).
- Sieracki J., B. B. Marshall, R. C. Horn: Tumors of the Pancreatic Islets, Cancer 13, 347 (1960).
- Slye M. and H. G. Wells: Tumors of Islet Tissue with Hyperinsulinism in Dog, Arch. Path. 19, 537—542 (1935).
- Vecchio: Arch. per le sc. med. 38, 277 (1914).
- Willis: Pathology of Tumors, Butterworth & Co., London 1948.

